Untersuchungen über die Beeinflussung des Stoffwechsels von Hirntumoren in vitro durch einige Pflanzenextrakte: Hypericum perforatum, Solidago virgaurea, Aristolochia clematitis, Bocconia cordata.

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Günther Seuser

Saarbrücken

1974

Aus der Neurochirurgischen Klinik der Universität des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr.med. F. Loew

Untersuchungen über die Beeinflussung des Stoffwechsels von Hirntumoren in vitro durch einige Pflanzenextrakte: Hypericum perforatum, Solidago virgaurea, Aristolochia clematitis, Boccónia cordata.

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1974

vorgelegt von

Günther Seuser

geb. am 13.12.1940 in Düsseldorf

Dekan: Professor Dr. med. G. A. JUTZLER

Referenten: Professor Dr. med. F. LOEW
Professor Dr. rer. nat. E. ZOCH

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 18. November 1974

I. Einleitung Seite 2

II. Darstellung der eigenen Untersuchungen Seite 6

1. Methodik Seite 6

2. Material Seite 8

3. Untersuchungsergebnisse Seite 9

III. Besprechung der Ergebnisse Seite 33

IV. Zusammenfassung Seite 36

V. Literaturverzeichnis Seite 37

VI. Danksagung Seite 42

VII. Lebenslauf Seite 43

I. Einleitung

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob die folgenden vier Substanzen bzw. Pflanzenextrakte einen Einfluß auf den Stoffwechsel von Tumoren ausüben.

1. Hyperosid (=Quercitin-3-Galactosid), ein Flavonolglykosid, das im Johanniskraut (Hypericum perforatum) (KARRER 1958), einer aus Südwestchina stammenden Baumart (Dividia involucrata) (RAST 1968), aber auch in vielen anderen Pflanzen (KARRER 1958) enthalten ist.

2. Solidago, ein Extrakt aus der Goldrute (Solidago virgaurea), in dem u.a. ätherisches Oel und Saponin enthalten sind (MAYER 1951).

3. Aristolochia-Säure (= 3,4 Methylendioxy-8-Methoxy-10-nitrophenandren-carbonsäure 1), der charakteristische Wirkstoff aus der Osterluzei (Aristolochia clematitis) (MÖSE 1966 und 1967).

4. Boccônia, ein Extrakt aus dem herzblättrigen Federmohn (Boccónia cordata).

Zu 1. Literaturangaben über Hyperosid als eine den Zellstoffwechsel beeinflussende Substanz liegen nicht vor. Dagegen existieren einige Arbeiten über Extrakte aus Johanniskraut, in denen über solche Eigenschaften berichtet wird: DANIEL (1949; 1968) konnte tierexperimentell und klinisch Erfolge bei Depressionen und angstneurotischen Zuständen erzielen.

Er führte dies auf eine Aktivierung der Zellatmung zurück, die er (1951) im Warburg-Apparat an Hefezellen nachweisen konnte. SEEGER (1970) untersuchte die zellatmungsaktivierende Wirkung von Hyperforat, einem standardisierten Extrakt aus Johanniskraut, auf Ascites-Tumorzellen von Mäusen. Er konnte in der Endverdünnung 1:100 eine Steigerung der Atmung um 300 - 400 %, d.h. eine Normalisierung der gestörten Atmung der Krebszelle erreichen. DITTMANN et al (1971) untersuchte die Wirkung von Hypericin, dem Hauptwirkstoff des Johanniskrautes, der erstmals von BROCKMANN (1957) isoliert und in seiner Struktur aufgeklärt wurde, auf die Glykolyse von Hirntumoren und konnte auch bei hoher Dosierung der Reinsubstanz keine Beeinflussung des Tumorstoffwechsels beobachten. Dagegen konnte mit dem Vollextrakt sowie einer weiteren Reinsubstanz aus dem Johanniskraut, nämlich Hyperosid, eine Hemmung der Tumorglykolyse erreicht werden. Bei eigenen Versuchen mit Hyperosid wurde eine starke Hemmung der aeroben Glykolyse (= Bildung von Milchsäure aus Glukose bei Gegenwart von Sauerstoff) an Hirntumorschnitten festgestellt, die Atmung hingegen blieb praktisch unbeeinflußt.

Zu 2. Die Goldrute (Solidago virgaurea) ist eine alte Arzneipflanze, die auch schon im Altertum gegen sehr viele Leiden eingesetzt wurde (MAYER 1951). Nach den neuesten Untersuchungen steht die Behandlung von Nierenerkrankungen und die Förderung der Diurese im Vordergrund aller untersuchten Wirkungen (MAYER 1951). Solidago wird wegen seiner durchblutungssteigernden und gefäßabdichtenden

Wirkung in Kombination mit Oleanderglykosiden in Form von Ariven^{R} zur Behandlung von Venenerkrankungen und Durchblutungsstörungen eingesetzt (WAGNER 1966; BERTRAM 1966; BOROWSKI 1966). Spezielle Untersuchungen über die Beeinflussung des Stoffwechsels durch Solidago liegen nicht vor. Bei eigenen Versuchen mit einem wässerigen Extrakt aus Solidago virgaurea wurde eine starke Hemmung der Glykolyse von Hirntumorschnitten beobachtet. Dies gab Anlaß, mehrere Versuche mit dem wässerigen Pflanzenextrakt (= Solidago I) durchzuführen. Interessanterweise verringerte ein anderer, alkoholischer, anschließend vom Alkohol befreiter Extrakt aus der gleichen Pflanzenart (= Solidago II) den Wassergehalt von normalen Kaninchenhirnschnitten stark und steigerte die aerobe Glykolyse des normalen Hirngewebes. Dieser Extrakt scheint also tatsächlich die entwässernde Wirkung auszuüben, die den Solidagoarten zugeschrieben wird (DITTMANN, in Vorbereitung). Andererseits muß durch die andere Art der Extraktion in dem wässerigen Extrakt aus Solidago virgaurea ein Wirkstoff enthalten sein, der spezifisch als Hemmstoff der Glykolyse wirkt. Mit diesem Extrakt wurden deshalb mehrere Versuche an Hirntumorschnitten durchgeführt.

Zu 3. Von der Aristolochia-Säure ist bekannt, daß sie als wirksames Prinzip der Aristolochia clematitis wahrscheinlich schon bei den Griechen und Römern gegen Krebs verwendet wurde (KUPCHAN 1962). Auch PARACELSUS (1926) berichtete, Doctileus heile Krebs, wenn er getrunken werde. Nach der Ansicht des Übersetzers handelte es sich dabei wahrscheinlich um ein Extrakt aus Aristolochia clematitis. In jüng-

ster Zeit konnte eine Steigerung der Abwehrkräfte des Körpers durch Aktivierung der Phagozytosetätigkeit von Leukozyten, vermehrte Bildung von Granulationsgewebe und Steigerung der bakteriziden Wirkung des Blutes nachgewiesen und somit in der Aristolochia-Säure ein (nicht antibiotisch wirksamer) Stoff gegen verschiedene Infektionskrankheiten bzw. chirurgische Infektionen gefunden werden (ORZECHOWSKY 1963; MÖSE 1966 und 1967; MUSSGNUG 1969.) Außerdem wurde bei sehr hohen Dosen von Aristolochia-Säure eine geringe Wachstumshemmung des Ehrlich-Ascites-Tumors der Maus nachgewiesen (MÖSE 1967). Bei eigenen Versuchen zeigte sich (mit Ausnahme der Versuche 5. und 6., wo die Atmung stark gehemmt wurde) kein Effekt auf Atmung oder Glykolyse der Hirntumorschnitte durch Aristolochia-Säure.

Zu 4. Bei Beobachtung der stark fluoreszierenden Pflanzeninhaltstoffe von Boccónia cordata war die Frage aufgetaucht, ob ein Extrakt dieser Pflanze möglicherweise durch Eingriff in das Elektronentransportsystem der Krebszellen deren Stoffwechsel zu beeinflussen vermag. Bei Versuchen mit einem alkoholischen Extrakt aus Boccónia cordata konnte keine Stoffwechselbeeinflussung an Hirntumorschnitten nachgewiesen werden.
Literaturangaben über stoffwechselbeeinflussende Eigenschaften von Boccónia cordata liegen nicht vor.

II. Darstellung der eigenen Untersuchungen

1. Methodik

Sofort nach Exzision der Tumoren wurden kleine Proben davon in frische, eisgekühlte Inkubationslösung folgender Zusammensetzung gegeben:

NaCl	106,0 mM
KCl	4,7 mM
$CaCl_2$	2,5 mM
$MgSO_4$	0,8 mM
KH_2PO_4	0,3 mM
Na_2HPO_4	1,2 mM
Na_2CO_3	7,0 mM
$NaHCO_3$	18,0 mM
L-Glutaminsäure	7,5 mM
D-Glukose	2,0 mg/ml

Nach möglichst vollständiger Entfernung evtl. noch vorhandener Reste von Blutgefäßen, Blutgerinnseln und Hirnhäuten wurden die Tumorproben mit dem Skalpell in dünne Schnitte von höchstens 0,3 mm Dicke und 1 mm Kantenlänge zerlegt und diese anschließend in 10 oder 25 ml große, gut verstöpselte Standzylinder mit eisgekühlter Inkubationslösung gelegt. Danach wurden die Schnitte durch Umschwenken, Absetzenlassen, Dekantieren des Überstandes und jeweils unter Zugabe von frischer Inkubationslösung so oft gespült, bis die überstehende Lösung klar, d.h. aus den Schnitten eine von Blut- und Geweberesten praktisch freie Suspension entstanden war. Alle so gewonnenen Suspensionen wurden schließlich mit Meßpipetten, deren untere Öffnungen erweitert

worden waren, möglichst gleichmäßig in die vorbereiteten Warburg-Gefäße gegeben. Der Tumorstoffwechsel wurde gemessen nach der neuen manometrischen Zweigefäßmethode von Warburg (WARBURG 1961, 1962, 1965, 1967a) mit Kegelgefäßen mit großem Anhänger und Birne (B. Braun, Apparatebau, Melsungen, Best.-Nr. 733805).

Füllungen der Gefäßpaare:

Erstes Gefäß:

Hauptraum: 2,7 ml Tumorsuspension

Birne: 0,3 ml Inkubationslösung mit Wirkstoff

Anhänger: 3,0 ml Wasser

Zweites Gefäß:

Hauptraum: 2,7 ml Tumorsuspension

Birne: 0,3 ml Inkubationslösung mit Wirkstoff

Anhänger: 2,9 ml Gemisch von 79 Vol. 3 M $KHCO_3$ und 21 Vol. 3 M K_2CO_3

0,1 ml Wasser mit 2 mg Carboanhydrase (SIGMA, Chemical Co., St. Louis, Mo.)

Die CO_2-Retentionen wurden nach Angaben von Warburg berücksichtigt bzw. selbst bestimmt.

R= 26,56 m^3 CO_2 pro 2,9 ml $KHCO_3$ - K_2CO_3 - Puffer und mm BRODIE-Lösung. R= 0,08 m^3 CO_2 pro 3,0 ml Inkubationslösung und mm BRODIE-Lösung.

Zur Kontrolle (Leerversuch) wurden die Haupträume eines zweiten Gefäßpaares von vornherein mit je 3 ml Tumorsuspension beschickt. Die Reaktionsgefäße wurden -mit den Manometern durch einen Normalschliff verbunden und durch Spiralfedern befestigt- in den auf 38° C eingestellten

Thermostaten getaucht und 20 bis 40 Minuten lang bei einer Schüttelfrequenz von 80/min. mit einem O_2-CO_2-Gemisch (95-5) begast. Nach Schließen der Hähne und Zugabe der 0,3 ml Inkubationslösung mit Wirkstoff aus der Birne in den Hauptraum wurden die Stoffwechselmessungen 1 bis 3 Stunden lang durchgeführt. Während der im Abstand von 10 Minuten folgenden Ablesungen der Drucke wurde weitergeschüttelt. Nach abgelaufenem Versuch wurden die Tumorsuspensionen jedes Gefäßes mit besonderen Pipetten (kurz, leicht gekrümmt und mit Gummisaugern versehen) möglichst vollständig in ein Zentrifugenglas umgefüllt und abzentrifugiert. Der Zellniederschlag wurde anschließend mit destilliertem Wasser aufgewirbelt und in ein Wägeglas überführt. Das Gewicht der Trockensubstanz wurde nach ca. achtzehnstündigem Trocknen bei 105° C ermittelt.

2. Material

Hyperosid und Aristolochia-Säure sind im Chemikalienhandel (Carl Roth, OHG, Karlsruhe) erhältlich.

Solidago wurde von Herrn Dr. K. Mayrhofer in zwei verschiedenen Extraktionsformen zur Verfügung gestellt:

Solidago I, ein rein wässeriger Extrakt aus Solidago virgaurea-Droge, die vorher mit Trichloraethylen im Soxhlet-Apparat erschöpfend vorgereinigt worden ist. 2 ml entsprechen etwa 1 gr Droge.

Solidago II, eine normale Lösung aus Solidago virgaurea (mit 50 % Alkohol), die vor Versuchsbeginn vom Alkohol befreit wurde. 2 ml entsprechen etwa 1 gr Droge.

Der Extrakt aus Boccónia cordata wurde im Soxhlet-Apparat mit ausgetrockneten Blättern junger Pflanzen hergestellt.

Der alkoholische Extrakt wurde direkt in die Birne von Warburg-Gefäßen gefüllt, nach Eindunsten des Lösungsmittels bei Raumtemperatur im Vakuum wurde der Rückstand in 0,3 ml Inkubationslösung aufgenommen.

3. Untersuchungsergebnisse

Die Berechnung der in den Reaktionsgefäßen umgesetzten Gasmengen erfolgte durch Multiplikation der beobachteten Druckänderungen mit einer für jedes Gefäß und Gas besonders errechneten Gefäßkonstanten. Im ersten Gefäß wird aufgrund der Tatsache, daß bei der vollständigen Verbrennung pro Volumen veratmetes O_2 ziemlich genau 1 Vol. CO_2 gebildet wird (der respiratorische Quotient beträgt etwa 1) eine Druckänderung nur durch Gärung verursacht. Wegen der unterschiedlichen Löslichkeiten von O_2 und CO_2 ist die Druckzunahme, die ein Volumen CO_2 erzeugt, geringer als die Druckabnahme, die vom gleichen Volumen O_2 verursacht wird. Diese Unterschiede werden in den Gefäßkonstanten in Form der Bunsenschen Absorptionskoeffizienten berücksichtigt. Im zweiten Gefäß wird dagegen wegen der Retention des gebildeten CO_2 durch den Bicarbonat-Carbonat-Puffer eine Druckänderung nur durch O_2-Verbrauch erzeugt. Die Gesamtmenge des aus Atmung und Gärung entstandenen CO_2-Volumens wird dann nach folgender Formel (WARBURG 1962b) berechnet:

$$x_{CO_2} = \Delta H \frac{k_{O_2}}{\frac{k_{O_2}}{k_{CO_2}} - \frac{k'_{O_2}}{k'_{CO_2}}} - \Delta H' \frac{k'_{O_2}}{\frac{k_{O_2}}{k_{CO_2}} - \frac{k'_{O_2}}{k'_{CO_2}}}$$

Die Gesamtmenge des aufgenommenen Sauerstoffes ergibt sich aus folgender Formel:

$$x_{O_2} = \Delta H \frac{k_{CO_2}}{\frac{k_{CO_2}}{k_{O_2}} - \frac{k'_{CO_2}}{k'_{O_2}}} - \Delta H' \frac{k'_{CO_2}}{\frac{k_{CO_2}}{k_{O_2}} - \frac{k'_{CO_2}}{k'_{O_2}}}$$

k_{O_2} bzw. k'_{O_2} sind hierbei die Gefäßkonstanten für Sauerstoff des ersten und zweiten Gefäß-Manometer-Systems jedes Paares.

k_{CO_2} und k'_{CO_2} bedeuten die entsprechenden Gefäßkonstanten für CO_2 aus jedem Gefäßpaar.

ΔH und $\Delta H'$ sind die Druckänderungen in den entsprechenden manometrischen Systemen, die vor Durchführung der Rechnung durch die Trockensubstanz, ausgedrückt in mg, dividiert werden. Dieses Verfahren ist beim Arbeiten mit unterschiedlichen Gewebemengen in den verschiedenen Reaktionsgefäßen notwendig. Die am Ende erhaltenen x_{CO_2}- bzw. x_{O_2}-Werte erhält man bei diesem Rechenverfahren bereits als mm^3 Gas pro 1 mg Trockensubstanz. Reduziert man nun die so erhaltenen Werte noch auf eine Stunde, dann erhält man für O_2 und CO_2 die Stoffwechselquotienten Q_{O_2} und Q_{CO_2}, das sind gemäß der Definition von Warburg (WARBURG 1955) diejenigen Mengen an O_2 und CO_2 in mm^3, die pro mg Trockensubstanz und Stunde aufgenommen bzw. abgegeben werden. Das hier vorwiegend interessierende Glykolyse-CO_2, dessen Stoffwechselquotient Q_M genannt wird (mm^3 CO_2, durch Milchsäure aus HCO_3^- freigesetzt, pro mg Trockensubstanz und Stunde), erhält man, wenn man vom Gesamt-CO_2 den O_2-Betrag (der bei einem respiratorischen Quotienten von 1 dem Atmungs-CO_2 praktisch entspricht) subtrahiert.

Die manometrischen Versuche wurden zunächst auf einem programmierten Tischrechner berechnet (LUDT, DITTMANN 1970),

später wurden die Versuche mit einem elektronischen Rechner numerisch und auch graphisch ausgewertet (LUDT, DITTMANN 1973).

Die Ergebnisse aller durchgeführten Versuche sind in den Tabellen 1 - 4 zusammengestellt. Die in den Tabellen angegebenen Q_M- und Q_{O_2}-Werte sind Mittelwerte über die Zeit. Sie beziehen sich auf die gleichen Zeiträume von "Leerwert" (ohne Wirkstoffzusatz) und "Versuch" (mit Wirkstoffzusatz). Bei der Berechnung der prozentualen Hemmung wurde berücksichtigt, daß bei einigen Versuchen die "Leerwert"-Glykolyse mit zunehmender Versuchsdauer leicht abnahm.

Tabelle 1 enthält alle Versuche mit Hyperosid. Es kommt deutlich zum Ausdruck, daß 0,25 mM Hyperosid die aerobe Glykolyse fast aller untersuchten Tumoren stark hemmte. Die Atmung der Tumorschnitte wurde dagegen nur wenig beeinflußt. Der Glykolyse-Effekt war fast immer (mit Ausnahme der Versuche 8, 15 und 17) erheblich größer als der Atmungs-Effekt. Man kann ganz allgemein aus den Versuchen folgern, daß Hyperosid ein starker Inhibitor der Tumor-Glykolyse ist.

Tabelle 1

Versuche mit Hyperosid

Nr.	Diagnose	Leerwert		Versuch				
		Glykolyse	Atmung	Glykolyse			Atmung	
		Q_M	Q_{O_2}	Konzentration mM	Q_M	Effekt %	Q_{O_2}	Effekt %
	Neurinome							
1	Akustikusneurinom, z.T. ausgedehnt regressiv verändert	+ 3,7	- 1,9	0,25	+ 1,9	- 49	- 2,1	+ 9
2	Akustikusneurinom, herdförmig regressiv verändert	+ 0,7	- 0,9	0,25	+ 0,4	- 43	- 0,8	- 11
	Meningeome							
3	vorwiegend fibromatös	+ 2,0	- 10,2	0,25	+ 2,0	0	- 10,2	0
4	fibromatös	+ 2,9	- 3,2	0,22	+ 1,0	- 65	- 3,3	+ 3
				0,43	+ 0,8	- 73	- 4,3	+ 35
5	fibromatös	+ 4,2	- 6,9	0,25	+ 2,0	- 52	- 9,1	+ 32
6	fibromatös	+ 3,1	- 2,6	0,25	+ 1,8	- 42	- 3,1	+ 19
7	fibromatös	+ 2,7	- 2,9	0,10	+ 1,7	- 37	- 2,5	- 14
				0,25	+ 1,6	- 40	- 3,3	+ 14
8	endotheliomatös	+ 2,0	- 0,9	0,25	+ 1,7	- 16	- 0,1	- 94

Tabelle 1 (Fortsetzung) Versuche mit Hyperosid

Nr.	Diagnose	Leerwert		Versuch				
		Glykolyse	Atmung	Glykolyse			Atmung	
		Q_M	Q_{O_2}	Konzentration mM	Q_M	Effekt %	Q_{O_2}	Effekt %
9	endotheliomatös	+ 10,5	- 8,8	0,25	+ 7,0	- 33	- 10,1	+ 15
10	gut vaskularisiert mit Einwachsen in den Knochen	+ 7,4	- 5,7	0,25	+ 0,6	- 92	- 5,7	0
11	endotheliomatös	+ 5,6	- 1,4	0,25	+ 5,7	+ 2	- 1,4	0
	Gliome							
12	Astrozytom, gigantozellulär, z.T. nekrotisch, vereinzelt Mitosen	+ 2,7	- 1,1	0,25	+ 2,7	0	- 1,1	0
13	Astrozytom	+ 6,1	- 2,4	0,25	+ 2,6	- 58	- 2,7	+ 12
14	Oligodendrogliom-Rezidiv, gelegentlich Mitosen	+ 4,5	- 4,4	0,25	+ 1,8	- 61	- 5,2	+ 18
15	Glioblastom, fusiform, massenhaft Mitosen	+ 10,1	- 3,9	0,01 0,10	+ 10,0 + 8,5	- 1 - 16	- 4,7 - 4,6	+ 21 + 17
16	Glioblastom, z.T. nekrotisch, häufig Mitosen	+ 8,7	- 2,3	0,25	+ 4,5	- 48	- 3,0	+ 31
17	Glioblastoma multiforme, reichlich Nekrosen und Mitosen	+ 1,7	- 0,7	0,22	+ 1,7	0	- 0,6	- 15

Tabelle 1 (Fortsetzung) Versuche mit Hyperosid

Nr.	Diagnose	Leerwert		Versuch				
		Glykolyse	Atmung	Glykolyse			Atmung	
		Q_M	Q_{O_2}	Konzentration mM	Q_M	Effekt %	Q_{O_2}	Effekt %
18	Glioblastoma multiforme, Nekrosen, Blutungen, Mitosen	+ 4,9	- 2,2	0,25	+ 2,9	- 41	- 3,0	+ 37
19	Glioblastoma multiforme	+ 7,5	- 3,8	0,25	+ 4,1	- 40	- 3,9	+ 3
20	Glioblastoma multiforme, nekrotisch, sehr gefäßreich, Mitosen	+ 7,8	- 2,8	0,10 0,25	+ 5,6 + 4,5	- 27 - 42	- 2,8 - 2,8	0 0
	Verschiedene							
21	Spongioblastom des Kleinhirns, sehr gefäßreich	+ 5,9	- 2,1	0,22	+ 1,4	- 76	- 2,3	+ 9
22	Ependymom des Kleinhirns, regressive Veränderungen und Verkalkungen, keine Mitosen	+ 4,5	- 2,9	0,19	+ 1,9	- 58	- 3,0	+ 5
23	Ependymom-Rezidiv des Großhirns, reichlich Mitosen	+ 2,2	- 1,0	0,22	+ 1,5	- 32	- 0,8	- 17

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Versuche mit Hyperosid

Nr.	Diagnose	Leerwert		Versuch				
		Glykolyse	Atmung		Glykolyse		Atmung	
		Q_M	Q_{O_2}	Konzentration mM	Q_M	Effekt %	Q_{O_2}	Effekt %
24	unklassifizierbare Hirnmetastase eines Karzinoms, polymorph, mitosenreich	+ 3,4	- 3,0	0,22	+ 2,1	- 25	- 2,8	- 5
25	Hirnmetastase eines wenig differenzierten Karzinoms	+ 2,2	- 0,6	0,22	+ 0,8	- 62	- 0,8	- 33
26	Neuroaesthesioblastom-Rezidiv, gefäß- und mitosenreich	+ 5,7	- 3,9	0,22	+ 3,2	- 43	- 3,1	- 20
27	Fibrosarkom der Dura, vielfach Mitosen	+ 0,6	- 1,1	0,22	+ 0,2	- 67	- 1,6	+ 41

Die Abbildung 1 zeigt den Zeitverlauf der Glykolyse-Hemmung.

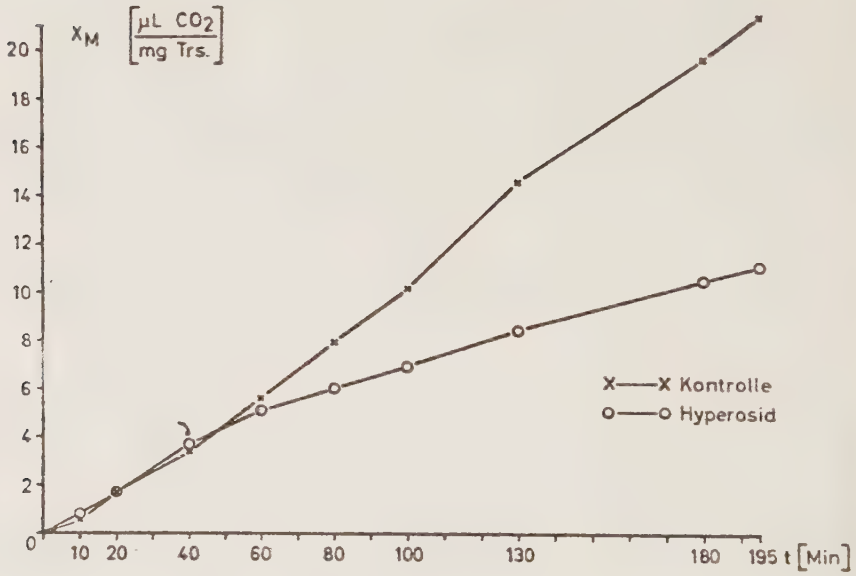

Abbildung 1: Hemmung der aeroben Tumor-Glykolyse durch 0,25 mM Hyperosid, Versuch 13, beim Pfeil Zugabe von Hyperosid. x_M bedeutet mm^3 CO_2, durch H^+ aus HCO_3^- freigesetzt, pro mg Trockensubstanz.

Die Abbildung 2 zeigt den Zeitverlauf der Glykolyse-Hemmung in einem anderen Versuch und zugleich die Abhängigkeit der Hyperosid-Wirkung von der Konzentration.

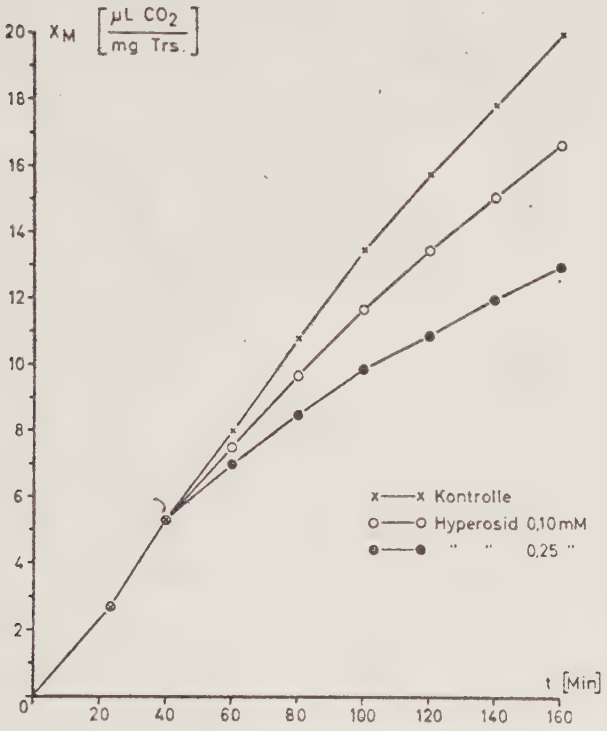

Abbildung 2: Hemmung der aeroben Tumor-Glykolyse durch 0,10 mM und 0,25 mM Hyperosid, Versuch 20, beim Pfeil Zugabe von Hyperosid.

x_M bedeutet mm^3 CO_2, durch H^+ aus HCO_3^- freigesetzt, pro mg Trockensubstanz.

Die Abbildung 3 zeigt, daß die Atmung der Hirntumorschnitte durch Hyperosid nicht verändert wird.

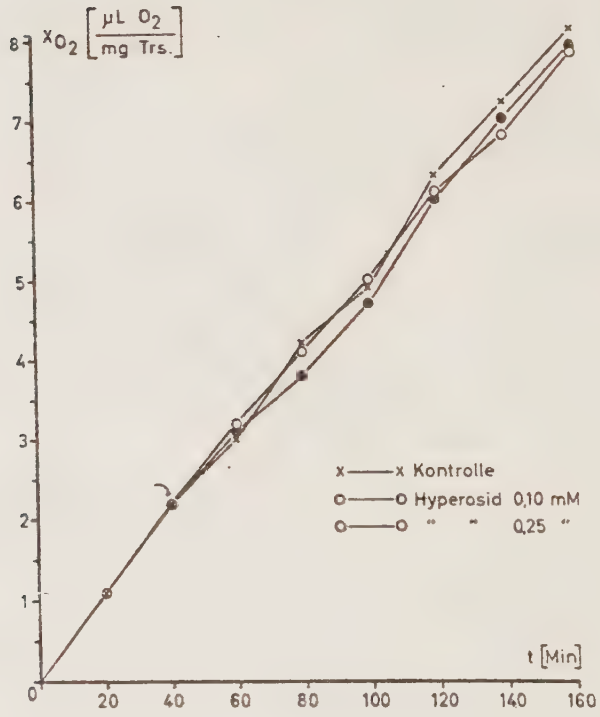

Abbildung 3: Atmung von Hirntumorschnitten ohne bzw. mit Wirkstoffzusatz von 0,10 mM und 0,25 mM Hyperosid, Versuch 20, beim Pfeil Zugabe von Hyperosid.

$^{x}O_2$ bedeutet mm^3 O_2-Aufnahme pro mg Trockensubstanz.

Tabelle 2 enthält alle Versuche mit Solidago. Es kommt deutlich zum Ausdruck, daß Solidago I (wässeriger Extrakt) die aerobe Glykolyse aller untersuchten Tumoren stark hemmte.

Bei Versuchen mit gleichen Konzentrationen und Mengen beider Solidago-Extrakte an identischen Hirntumorschnitten läßt sich zeigen, daß durch Solidago II (alkoholischer Extrakt) zwar auch eine Hemmung der Glykolyse erreicht wurde, diese jedoch im Vergleich zu Solidago I erheblich geringer ausfiel.

In zwei weiteren Versuchen mit Solidago II wurde entweder keine Beeinflussung (Versuch 5) oder eine erhebliche Steigerung der Glykolyse erzeugt (Versuch 7).

Die Atmung der Hirntumorschnitte wurde durch Solidago I durchschnittlich leicht gesteigert, durch Solidago II durchschnittlich leicht gehemmt.

Der durch Solidago I erzeugte Glykolyse-Effekt war in allen Versuchen erheblich größer als der Atmungs-Effekt.

Man kann ganz allgemein aus den Versuchen folgern, daß Solidago I ein starker Inhibitor der Tumor-Glykolyse ist.

Tabelle 2

Versuche mit Solidago I und Solidago II

Nr.	Diagnose	Leerwert		Versuch				
		Glykolyse	Atmung	Glykolyse			Atmung	
		Q_M	Q_{O_2}	Konzentration mg/ml +)	Q_M	Effekt %	Q_{O_2}	Effekt %
	Meningeome			*)				
1	endotheliomatös	+ 4,9	- 5,1	10 I	+ 1,1	- 75	- 4,1	- 20
		+ 4,9	- 5,1	10 II	+ 3,6	- 27	- 4,4	- 13
2	fibromatös	+ 4,6	- 6,4	10 I	+ 3,1	- 32	- 6,9	+ 7
		+ 4,6	- 6,4	5 I	+ 3,9	- 16	- 7,0	+ 10
3	fibromatös (Kleinhirn)	+ 0,7	- 0,65	10 I	+ 0,4	- 47	- 0,84	+ 30
	Gliome							
4	Astrozytom	+ 3,1	- 4,5	10 I	+ 1,4	- 54	- 4,7	+ 5
5	Glioblastoma multiforme, zahlreich Mitosen	+ 5,7	- 5,3	10 II	+ 5,6	- 2	- 5,0	- 5
6	Glioblastoma multiforme, zahlreich Mitosen	+ 0,6	- 2,0	10 I	+ 0,06	- 109	- 1,5	- 25
		+ 0,6	- 2,0	10 II	+ 0,3	- 51	- 2,4	+ 17
	Verschiedene							
7	Medulloblastom, zahlreich Mitosen (Kleinhirn)	+ 3,9	- 4,9	50 II	+ 6,1	+ 59	- 4,1	- 17

Tabelle 2 (Fortsetzung) Versuche mit Solidago I und Solidago II

Nr.	Diagnose	Leerwert		Versuch				
		Glykolyse	Atmung	Glykolyse			Atmung	
		Q_M	Q_{O_2}	Konzentration mg/ml +)	Q_M	Effekt %	Q_{O_2}	Effekt %
8	Medulloblastom, zahlreich Mitosen (Kleinhirn)	+ 17,0	- 5,6	10 I *)	+ 5,8	- 66	- 6,8	+ 21
9	Spongioblastom des Kleinhirns	+ 8,0	- 5,8	10 I	+ 0,9	- 89	- 4,8	- 17
10	Hirnmetastase eines hochdifferenzierten Adeno-Karzinoms	+ 2,5	- 8,4	10 I	+ 1,5	- 39	- 9,2	+ 9
11	Hirnmetastase eines soliden großzelligen Karzinoms	+ 5,8	- 4,3	10 I	+ 5,1	- 13	- 4,5	+ 5

+) Angegeben ist die Drogenmenge in mg, deren Extrakt nach dem Einkippen in 1 ml Inkubationslösung im Reaktionsgefäß enthalten war.

*) I bedeutet Solidago I, II bedeutet Solidago II

Die Abbildung 4 zeigt den Zeitverlauf der Glykolyse-Hemmung.

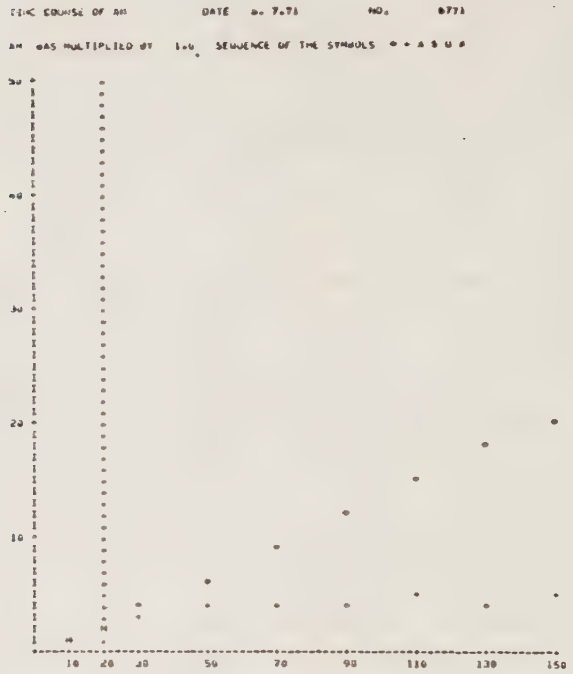

Abbildung 4: Hemmung der aeroben Tumor-Glykolyse durch Solidago I (0,3 ml, mit Inkubationslösung vierfach verdünnt), Versuch 9, zur Zeit 20 min. Zugabe von Solidago I.
Bis zu diesem Zeitpunkt Mittelwerte beider Gefäßpaare durch M, nach diesem Zeitpunkt Mittelwerte des Kontrollversuches durch "*" und Mittelwerte des Wirkstoffversuches durch "+" ausgedrückt.

Die Abbildung 5 zeigt den Zeitverlauf der Glykolyse-Hemmung in einem anderen Versuch.

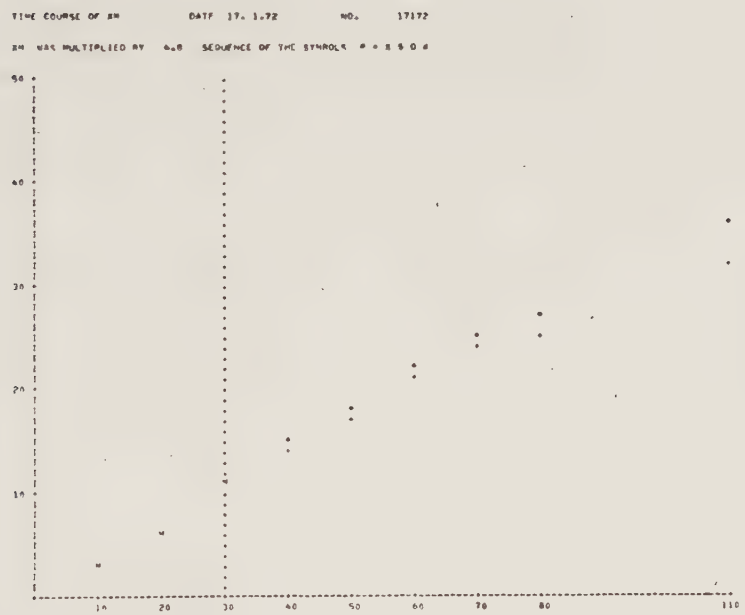

Abbildung 5: Hemmung der aeroben Tumor-Glykolyse durch 0,3 ml Solidago I mit Inkubationslösung vierfach verdünnt, Versuch 2, zur Zeit 30 min. Zugabe von Solidago I.
Bis zu diesem Zeitpunkt Mittelwerte beider Gefäßpaare durch M, nach diesem Zeitpunkt Mittelwerte des Kontrollversuches durch "*" und Mittelwerte des Wirkstoffversuches durch "+" ausgedrückt.

Die Abbildung 6 zeigt, daß die Atmung der Hirntumorschnitte durch Solidago I bedeutend weniger verändert wird.

Abbildung 6: Atmung von Hirntumorschnitten ohne bzw. mit Wirkstoffzusatz von 0,3 ml Solidago I (mit Inkubationslösung vierfach verdünnt), Versuch 9, zur Zeit 20 min. Zugabe von Solidago I.

Bis zu diesem Zeitpunkt Mittelwerte beider Gefäßpaare durch M, nach diesem Zeitpunkt Mittelwerte des Kontrollversuches durch "*" und Mittelwerte des Wirkstoffversuches durch "+" ausgedrückt

Tabelle 3 enthält alle Versuche mit Aristolochia-Säure. Sie zeigt, daß Aristolochia-Säure die aerobe Glykolyse der untersuchten Tumoren kaum beeinflußte. Die Atmung der Hirntumorschnitte wurde hingegen (mit Ausnahme der Versuche 1 und 8) leicht, in zwei Fällen (Versuch 5 und 6) sogar stark gehemmt. Man kann ganz allgemein aus den Versuchen folgern, daß Aristolochia-Säure ein mäßig starker Inhibitor der Tumor-Atmung ist.

Tabelle 3

Versuche mit Aristolochia-Säure

Nr.	Diagnose	Leerwert		Versuch				
		Glykolyse	Atmung	Glykolyse			Atmung	
		Q_M	Q_{O_2}	Konzentration mM	Q_M	Effekt %	Q_{O_2}	Effekt %
	Meningeome							
1	fibromatös, gefäßreich	+ 6,3	- 4,9	0,1	+ 5,9	- 6	- 5,2	+ 6
	Gliome							
2	Oligodendrogliom	+ 2,2	- 4,4	0,1	+ 2,0	- 8	- 3,7	- 15
3	Gliomablastoma multiforme	+ 1,1	- 3,6	0,1	+ 1,9	+ 3	- 2,3	- 35
4	Gliomablastoma multiforme	+ 9,5	- 7,4	0,1	+ 10,1	+ 6	- 6,7	- 9
5	Gliomablastoma multiforme	+ 11,1	- 6,2	0,1	+ 10,8	- 3	- 0,6	- 91
	Verschiedene							
6	Spongioblastom des Großhirns	+ 2,7	- 4,3	0,25	+ 2,1	- 22	- 0,1	- 98
7	Medulloblastom, zahlreich Mitosen	+ 2,3	- 1,8	0,1	+ 2,0	- 13	- 2,0	+ 13
8	Hirnmetastasen eines undifferenzierten Karzinoms	+ 2,7	- 5,2	0,1	+ 2,7	+ 3	- 4,1	- 18

Die Abbildung 7 zeigt die Unwirksamkeit von Aristolochia-Säure auf die Glykolyse von Hirntumorschnitten.

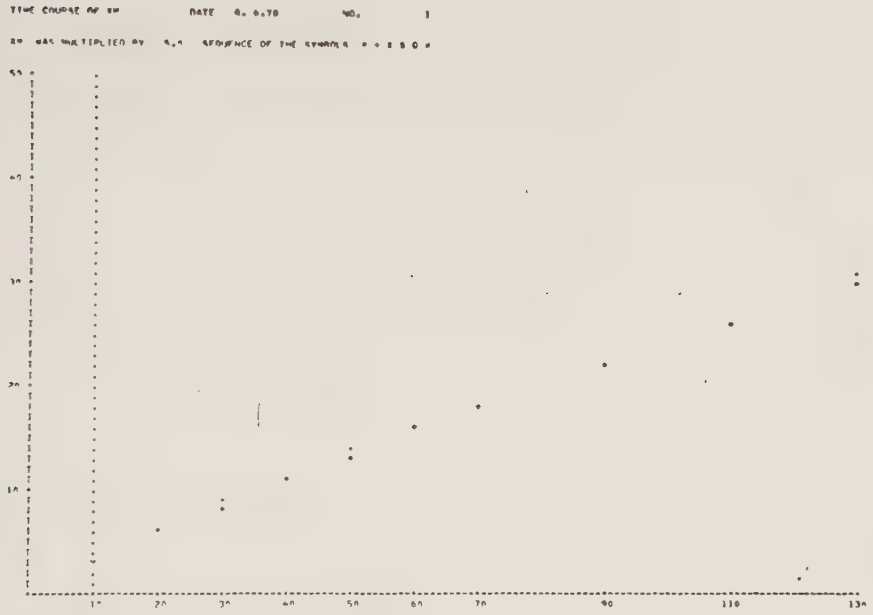

Abbildung 7: Glykolyse von Hirntumorschnitten ohne bzw. mit Wirkstoffzusatz von 0,1 mM Aristolochia-Säure, Versuch 8, zur Zeit 10 min. Zugabe von Aristolochia-Säure.
Bis zu diesem Zeitpunkt Mittelwerte beider Gefäßpaare durch M, nach diesem Zeitpunkt Mittelwerte des Kontrollversuches durch "*" und Mittelwerte des Wirkstoffversuches durch "+" ausgedrückt.

Die Abbildung 8 zeigt den Zeitverlauf der Atmungs-Hemmung.

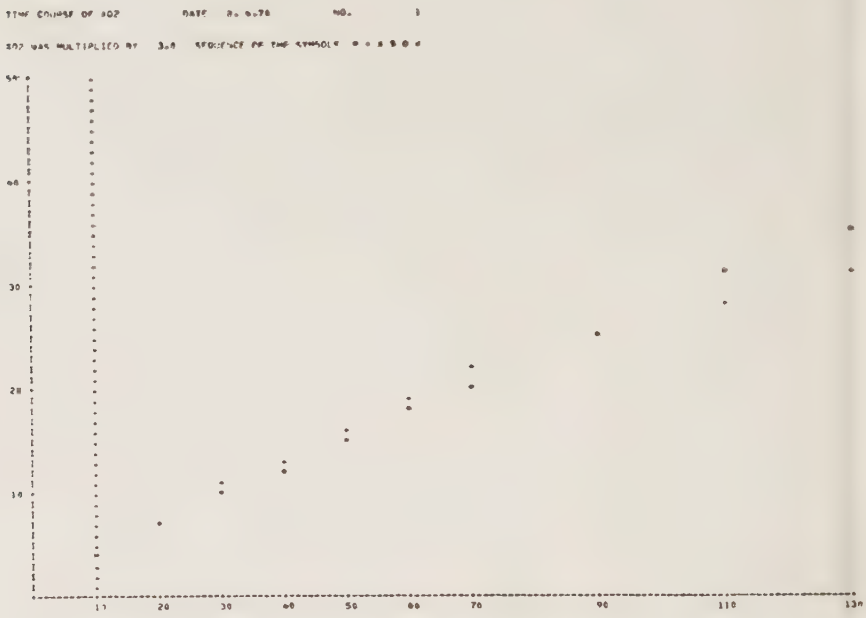

Abbildung 8: Hemmung der Tumor-Atmung durch 0,1 mM Aristolochia-Säure, Versuch 8, zur Zeit 10 min. Zugabe von Aristolochia-Säure. Bis zu diesem Zeitpunkt Mittelwerte beider Gefäßpaare durch M, nach diesem Zeitpunkt Mittelwerte des Kontrollversuches durch "*" und Mittelwerte des Wirkstoffversuches durch "+" ausgedrückt.

Tabelle 4 enthält alle Versuche mit Boccónia. Dieser alkoholische Pflanzenextrakt bewirkte bei den untersuchten Hirntumorschnitten vorwiegend eine Steigerung der Glykolyse. Die Atmung der Tumorschnitte wurde in einigen Versuchen leicht gehemmt, in anderen leicht gesteigert.
Ganz allgemein läßt sich aus diesen Versuchen folgern, daß Boccónia als Inhibitor der Tumor-Glykolyse völlig ungeeignet ist.

Tabelle 4

Versuche mit Boccónia-Extrakt

Nr.	Diagnose	Leerwert		Versuch			
		Glykolyse	Atmung	Glykolyse		Atmung	
		Q_M	Q_{O_2}	Q_M	Effekt %	Q_{O_2}	Effekt %
1	Meningeom, endotheliomatös, zellreich	+ 2,3	- 8,2	+ 4,4	+ 94	- 7,4	- 10
2	Astrozytom*	+ 1,3	- 1,7	+ 1,5	+ 16	- 2,0	+ 16
3	Medulloblastom (IV. Ventrikel)	+ 5,9	- 6,8	+ 5,6	- 5	- 5,9	- 13
4	Glioblastoma multiforme, ausgedehnte nekrotische und regressive Veränderungen	+ 0,6	- 0,5	+ 1,0	+ 51	- 0,4	- 14
5	Oligodendrogliom	+ 1,0	- 1,4	+ 1,1	+ 12	- 1,5	- 7

Die Abbildung 9 zeigt die Unwirksamkeit von Boccónia als Inhibitor der Tumor-Glykolyse.

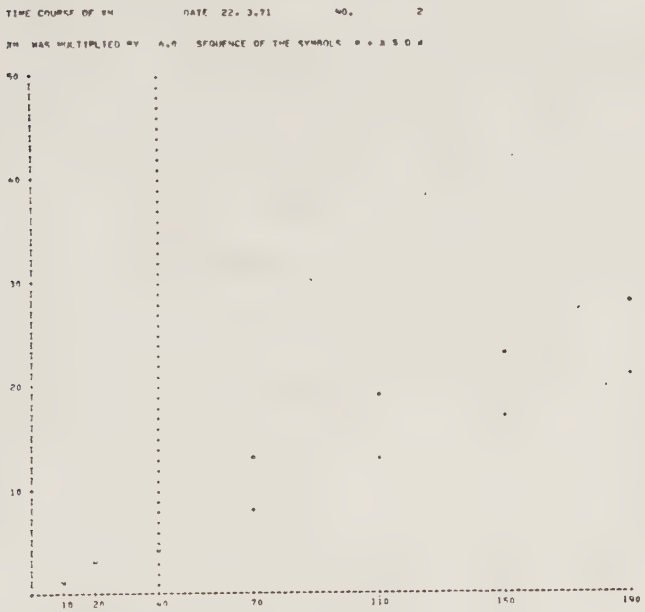

Abbildung 9: Glykolyse von Hirntumorschnitten ohne bzw. mit Wirkstoffzusatz von 0,3 ml Boccónia, Versuch 2, zur Zeit 40 min. Zugabe von Boccónia.
Bis zu diesem Zeitpunkt Mittelwerte beider Gefäßpaare durch M, nach diesem Zeitpunkt Mittelwerte des Kontrollversuches durch "*" und Mittelwerte des Wirkstoffversuches durch "+" ausgedrückt.

Die Abbildung 10 zeigt, daß die Atmung der Hirntumorschnitte durch Boccónia nicht beeinfluß wird.

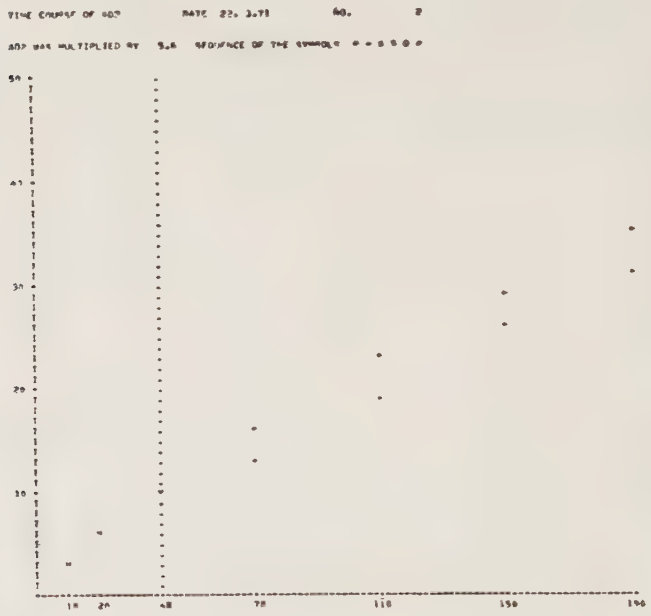

Abbildung 10: Atmung von Hirntumorschnitten ohne bzw. mit Wirkstoffzusatz von 0,3 ml Boccônia-Extrakt, Versuch 2, zur Zeit 40 min. Zugabe von Boccónia.
Bis zu diesem Zeitpunkt Mittelwerte beider Gefäßpaare durch M, nach diesem Zeitpunkt Mittelwerte des Kontrollversuches durch "*" und Mittelwerte des Wirkstoffversuches durch "+" ausgedrückt.

III. Besprechung der Ergebnisse

Die spezifische Hemmung der aeroben Glykolyse von Hirntumorschnitten durch Hyperosid und Solidago I geht aus den beschriebenen Versuchen deutlich hervor. Um die mögliche praktische Bedeutung dieser Beobachtungen darzulegen, soll im Folgenden kurz auf die Erfolge in der Krebsforschung eingegangen werden. Von O. Warburg wurde 1921 (WARBURG 1926) die Milchsäuregärung als eine besondere Eigenschaft des Stoffwechsels von Tumoren entdeckt und später (WARBURG 1962a, 1963a) in zahlreichen Versuchen bewiesen, daß die Tumorzelle die Fähigkeit besitzt, unter fakultativer Anaerobiose zu wachsen, was bedeutet, daß sie ihre Wachstumsenergie hauptsächlich durch Glykolyse gewinnt, und zwar dies um so mehr, je größer der Sauerstoffmangel ist. Normale Zellen können zwar auch unter aeroben Bedingungen Gärungsstoffwechsel haben, aber im Gegensatz zu den Tumorzellen ist dabei Netto-Wachstum nicht möglich. Liegt jedoch ein länger anhaltender Sauerstoffmangel vor, so geht die Zelle entweder an Säurevergiftung und Energiemangel zugrunde oder es entsteht -wenn die Schädigung der Atmung nicht zu groß ist- Krebsstoffwechsel, wie Warburg et al (WARBURG 1965) anhand embryonaler Hühnerzellen und ein Jahr später (WARBURG 1966) mit embryonalen Mäusezellen zeigen konnte. Mit diesen Versuchen wurde also bewiesen, daß verminderter Sauerstoffdruck beim Wachstum Krebsstoffwechsel erzeugt, d.h. geschädigte Atmung durch Gärung ersetzt wird, und ferner, daß dieser einmal eingetretene Stoffwechselumschlag -wenn er nur lange genug anhält (= Latenzzeit des Krebses)- irreversibel ist. Damit wäre dann endgültig die Krebszelle entstanden, denn aufgrund der morphologischen Minderwertigkeit der Gärung entsteht aus einer norma-

len Körperzelle mit ihren hochdifferenzierten Eigenschaften die entdifferenzierte, nur noch zu Wachstum fähige Krebszelle (WARBURG 1955). Burk et al (zit. nach WARBURG 1956) konnte nachweisen, daß die Malignität von Hepatomen proportional mit ihrer Gärungsgröße ansteigt. Diese Ergebnisse wurden von Dittmann et al (DITTMANN 1969) an Schnitten von menschlichen Hirntumoren bestätigt und darüber hinaus nachgewiesen, daß der Quotient Atmung : aerobe Glykolyse mit zunehmender Malignität abnimmt. Es kann somit heute als gesicherte Tatsache angesehen werden, daß die Krebszelle ihre Wachstumsenergie hauptsächlich durch Glykolyse gewinnt, und dies um so mehr, je maligner sie ist und je mehr Sauerstoffmangel herrscht. Damit liegt eine weitere Möglichkeit der Behandlung von Tumoren direkt auf der Hand: Hemmung der Glykolyse. Wenn es gelingt, die Glykolyse eines Tumors zu hemmen, dann wird der Glukose-Stoffwechsel dem Stoffwechsel des entsprechenden Normalgewebes angenähert und damit sein Wachstum gehemmt. Neben anderen therapeutischen Möglichkeiten wie Palliativ- oder Radikaloperation (KÖNIG 1942; LINDER 1971), Vor- oder Nachbestrahlung mit Röntgen- bzw. ionisierenden Strahlen (JANKER, ROSSMANN 1958; LORENZ 1954; FIEBELKORN 1958), Behandlung mit alkylierenden Substanzen wie z.B. Cyclophosphamid (Endoxan^{R}), Chlorambucil (Leukeran^{R}) und Busulfan (Myleran^{R}), Behandlung mit Antimetaboliten wie z.B. Aminopterin (Aminopterin-Lederle^{R}), Methothrexat (Methothrexat-Lederle^{R}), 6-Mercaptopurin (Purinethol^{R}) und 5-Fluoruracil (Fluorouracil-Roche^{R}), hormonelle Therapie mit Diaethylstilboestroldipropionat (Cyren^{R}) und Drostanolon-Propionat (Masterid^{R}), Behandlung mit radioaktiven Isotopen (Radiogold, Radiocobalt, Radiojod und Radiophosphor (SCHMAEHL 1963; HELLWIG 1967; KUSCHINSKY 1970), von Ardennes Mehrschritt-Therapie

(von ARDENNE 1970), Behandlung mit obligaten anaeroben Sporen und Chinonen (WARBURG et al 1965), Behandlung mit Glycerinaldehyd (WARBURG et al 1963b) usw., wäre eine zusätzliche spezifische Hemmung des Stoffwechsels von Tumorresten durch Hyperosid und Solidago durchaus möglich. Eine weitere Anwendung von Hyperosid und Solidago könnte in einer prophylaktischen Therapie bestehen, wie sie wiederholt von Warburg (WARBURG 1967) vorgeschlagen wurde. Hierzu wäre sicherlich kein reines Hyperosid nötig. Da diese Substanz in sehr vielen Pflanzen, wie z.B. Johanniskraut, Preiselbeere, Sauerampfer, Scharlachdorn, Wasserpfeffer, Haselnuß, Erle usw. (KARRER 1958) vorkommt, dürfte es der pharmazeutischen Industrie leicht möglich sein, billigere Pflanzenextrakte für die Therapie zu erschliessen. Die positiven Ergebnisse mit dem wässerigen Solidago-Extrakt berechtigen zu der Hoffnung, daß es mit geeigneten Extraktionsverfahren möglich ist, aus der sehr weit verbreiteten Pflanze Solidago virgaurea nicht nur entwässernde, sondern auch Krebswachstum hemmende Lösungen zu erhalten.

Die Aristolochia-Säure wird zwar zur Aktivierung der Phagozytose-Tätigkeit der Leukozyten verwandt, eine zusätzliche Indikation in der Krebstherapie läßt sich dagegen aus den in dieser Arbeit beschriebenen Versuchen nicht ableiten.

Die alkoholische Extraktion aus Boccónia cordata ist ebenfalls ungeeignet, den Krebsstoffwechsel zu beeinflussen.

IV. Zusammenfassung

Es wird die Messung der Atmung und aeroben Glykolyse von Hirntumorschnitten des Menschen nach der neuen manometrischen Zweigefäßmethode von WARBURG beschrieben. Die Versuche wurden in gepufferter Salzlösung mit Bicarbonat und Glukose durchgeführt. Die Wirkung vier verschiedener Substanzen bzw. Pflanzenextrakte auf insgesamt 51 menschliche Hirntumoren wurde untersucht und dabei festgestellt, daß 0,25 mM Hyperosid sowie 0,3 ml eines mit Inkubationslösung vierfach verdünnten wässerigen Extraktes aus Solidago virgaurea die aerobe Glykolyse sehr stark hemmen, die Atmung hingegen im wesentlichen unbeeinflußt lassen. Aristolochia-Säure (0,1 mM) bewirkt eine geringe Hemmung der Tumoratmung, die alkoholische Extraktion aus Boccónia cordata führt zu einer durchschnittlichen Steigerung der Tumor-Glykolyse.

Da Hyperosid und die wässerige Extraktion aus Solidago virgaurea eine normalisierende Wirkung auf den pathologischen Glukose-Stoffwechsel menschlicher Hirntumorschnitte aufweisen, wird auf die Möglichkeit hingewiesen, Hyperosid bzw. Hyperosid enthaltende Pflanzenextrakte sowie wässerige Extrakte aus der weit verbreiteten Solidago virgaurea therapeutisch oder prophylaktisch gegen Krebs zusätzlich zu anderen Maßnahmen einzusetzen.

V. Literaturverzeichnis

1. von Ardenne, M. — "Theoretische und experimentelle Grundlagen der Krebs-Mehrschritt-Therapie", VEB Verlag "Volk und Gesundheit", 2. Aufl., Berlin 1970

2. Bertram, F. — Ariven^{R} zur Behandlung sogenannter Beinleiden, Therapie der Gegenwart 8, 1046 (1966).

3. Borowski, J. — Komplexe Arzneitherapie bei venösem Beinsyndrom, Ärztliche Praxis 18, 3091 (1966).

4. Brockmann, H. — "Photodynamisch wirksame Pflanzenfarbstoffe" (aus: "Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe", Hrsg. L. Zechmeister 14, 141, Springer, Wien 1957).

5. Brunner, K.W. — "Maligne Tumoren" (aus: "Lehrbuch der Therapie", Hrsg. W. Hadorn, Verlag H. Huber, Bern und Stuttgart 1968).

6. Daniel, K. — Weitere Mitteilungen über die Wirkung des photodynamischen Körpers Hypericin, Hippokrates 20, 526 (1949).

7. Daniel, K. — Kurze Mitteilung über 12-jährige therapeutische Erfahrungen mit Hypericin, Klin. Wochenschrift 29, 260 (1951).

8. Daniel, K. — Über Erfahrungen mit "Hypericin" als Zusatztherapie bei angstneurotischen Zuständen, Erfahrungsheilkunde 17, (1968/10).

9. Dittmann, J. — In Vorbereitung

10. Dittmann, J., Herrmann, H.-D. und Palleske, H. — Normalisierung des Glukose-Stoffwechsels von Hirntumorschnitten durch Hyperosid, Arzneimittelforschung 21, 1999 (1971).

11. Dittmann, J., Herrmann, H.-D., Loew, F. und Palleske, H. — Über Atmung und Glykolyse menschlicher Hirntumoren in vitro, Zentralblatt für Neurochirurgie 30, 119 (1969).

12. Fiebelkorn, H.J. — "Die Strahlentherapie der bösartigen Geschwülste" (aus: Lehrbuch der Strahlenheilkunde", Hrsg. R. du Mesnil de Rochemont, 520-745, Verlag F. Enke, Stuttgart 1958).

13. Hellwig, B. — Moderne Arzneimittel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1967.

14. Janker, R. und Rossmann, K. — "Grundriss der Röntgentherapie", Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1958.

15. Karrer, W. — "Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe (exclusive Alkaloide)", Birkenhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart 1958.

16. König, F. — "Krebsproblem und praktische Chirurgie", Verlag F. Enke, Stuttgart 1942.

17. Kupchan, S.M. and Doskotch, R.W. — Tumor Inhibitors. I Aristolochia Acid, the Active Principle of Aristolochia Indica, J. Medical Chem. 5, 657 (1962).

18. Kuschinsky, G. und Lüllmann, H. — "Chemotherapie der Tumoren" (aus: "Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970).

19. Linder, O. — "Diagnostische und therapeutische Fortschritte in der Krebschirurgie", Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1971.

20. Lorenz, W. — Beitrag zu einer strahlenpharmakologischen Krebsbehandlung, Med. Hab. Schr. vom 23.7.1954 (Mainz).

21. Ludt, H. und Dittmann, J. — Vereinfachte Ausrechnung von Warburg-Versuchen nach der Zwei-Gefäß-Methode mit einem programmierbaren Tischrechner, Zeitschrift für klinische Chemie und klinische Biochemie 8, 656 (1970).

22. Ludt, H. und Dittmann, J. — Computer programs for the numerical and graphic eveluation of two-vessel manometric experiments and substrate determinations, Computer Programs in Biomedicine 2, 277 (1972).

23. Mayer, R.A. — Solidago Virgaurea L., Goldrute, Biologisch-Medizinisches Taschenjahrbuch 11, 105 (1951).

24. Möse, J.R. — Weitere Untersuchungen über die Wirkung von Aristolochia-Säure, Arzneimittel-Forschung 16, 118 (1966).

25. Möse, J.R. — Wirkungsweise der Aristolochia-Säure, Therapiewoche 17, 1720 (1967).

26. Mussgnug, G. — Aristolochia-Säure (Tardolyt^{R}) als wertvolles Adjuvans bei chronischen chirurgischen Infektionen und gezielter antibiotischer Behandlung, Therapiewoche 19, 905 (1969).

27. Orzechowski, G. — Gezielte Beeinflussung der Entzündungsabwehr, Medizinische Monatszeitschrift 17, 572 (1963).

28. Paracelsus, Th. — Sämtliche Werke, 1, 530, Fischer, Jena 1926.

29. Rast, D. — Hyperosid, das Hauptflavonolglykosid von Divida involucrata Baill, Planta 80, 154 (1968).

30. Schmaehl, D. "Entstehung, Wachstum und Chemotherapie maligner Tumoren", Ed Cantor, Aulendorf i. Württ. 1963.

31. Seeger, P.G. Hypericum perforatum (Johanniskraut), eine "Wunderpflanze"?, Erfahrungsheilkunde 19, 159 (1970).

32. Wagner, H.-H. Zur Pharmakologie eines solidagoextrakthaltigen Venenmittels, Arzneimittelforschung 16, 859 (1966).

33. Warburg, O., Wind, F. und Negelein, E. Über den Stoffwechsel von Tumoren im Körper, Klinische Wochenschrift 5, 829 (1926).

34. Warburg, O. Über die Entstehung der Krebszellen, Naturwissenschaften 42, 401 (1955).

35. Warburg, O., Gawehn, K. und Geissler, A.-W. Stoffwechsel von embryonalen Zellen und von Krebszellen, Zeitschrift für Naturforschung 11b, 657 (1956).

36. Warburg, O., Geissler, A.-W. und Lorenz, S. CO_2-Drucke über Bicarbonat-Carbonatgemischen, Zeitschrift für Naturforschung 16b, 283 (1961).

37. Warburg, O. "Weiterentwicklung der Zellphysiologischen Methoden und Anwendung auf Krebs und Photosynthese", Verlag G. Thieme, Stuttgart 1962.

38. Warburg, O. Weiterentwicklung der zellphysiologischen Methoden, Zeitschrift für klinische Chemie 1, 33 (1963a).

39. Warburg, O., Gawehn, K., Geissler, A.-W. und Lorenz, S. Über Heilung von Mäuse-Ascites-Krebs durch D- und L- Glycerinaldehyd, Zeitschrift für klinische Chemie 1, 175 (1963b).

40. Warburg, O., Gawehn, K., Geissler, A.-W., Kayser, D. und Lorenz, S. Experimente zur Anaerobiose der Krebszellen, Klinische Wochenschrift 43, 289 (1965).

41. Warburg, O., Geissler, A.-W. und Lorenz, S. — Irreversible Erzeugung von Krebsstoffwechsel in embryonalen Mäusezellen, Zeitschrift für Naturforschung 21b, 707 (1966).

42. Warburg, O. — Neue manometrische Zweigefäßmethode, Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie 348, 1677 (1967a).

43. Warburg, O. — "Ursache und Verhütung des Krebses", Verlag K. Triltsch, Würzburg 1967b.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. F. Loew danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Meinen besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. rer. nat. J. Dittmann für die unschätzbare Hilfe bei der Ausarbeitung und die wertvolle Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit aussprechen.

Ebenso danke ich Herrn Dr. K. Mayrhofer für die Zurverfügungstellung der für die durchgeführten Solidago-Versuche benötigten Extrakte.

Außerdem möchte ich Fräulein A. Kiefer für das Schreiben der Arbeit herzlich danken.

Auch den Mitarbeitern des neurochirurgischen Labors sei gedankt.

Tabellarischer Lebenslauf

Geboren:		13.12.1940 in Düsseldorf
Eltern:		Dipl.-Ing. Karl Seuser und Ehefrau Maria geb. Boland
Volksschule:		vom 1.10.1947 bis 31.3.1952 in Kassel-Kirchditmold
Gymnasium:		vom 1.4.1952 bis 28.2.1962 Albert Schweitzer-Schule, Kassel
Tiefbautätigkeit:		vom 1.3.1962 bis 30.9.1962
Bundeswehr:		vom 1.10.1962 bis 30.9.1964
Studium:	Vorklinik:	vom 1.10.1964 bis 30.9.1968 an der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
	Klinik:	vom 1.10.1968 bis 20.12.1971 an der Universität des Saarlandes, Medizinische Fakultät, Homburg/Saar
Medizinalassistentenzeit:		vom 1.3.1972 bis 31.8.1972 an der I. Medizinischen Klinik, Mainz, und vom 1.10.1972 bis 31.3.1973 an der chirurgischen Abteilung des St.-Gertrudis-Hospitals in Westerholt
Assistentenzeit:		ab 1.4.1973 in der chirurgischen Abteilung des St.-Gertrudis-Hospitals in Westerholt